

361430



1969

CLASIFICACION	C	07
CLASE	C	
CLASE	C	

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DRACO, LUNDS FARMACEUTISKA AKTIEBOLAG, de nacionalidad sueca, residente en Dag Hammarskjöls väg 7, Lund/Suecia, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS",

Memoria descriptiva

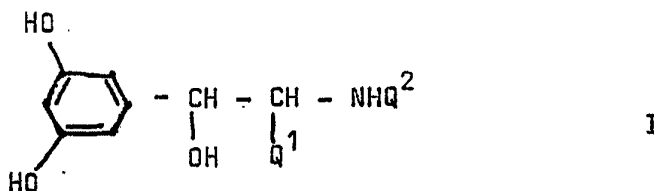
El presente invento se refiere a un método para la preparación de compuestos eficaces en el tratamiento de estados broncoespásticos de génesis diversas, particularmente estados asmáticos. De modo especial, el presente invento se refiere a 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-alcohol-aminoetano-



les broncoespasmodicamente activos.

Se conoce un gran número de 1-(3¹,4¹-dihidroxifenil)-2-aminoetanoles con actividad broncoespasmodica, pero los compuestos de este tipo con los dos grupos hidroxilo en posición 3,4 del anillo bencénico son atacados en el organismo por ciertos enzimas, es decir, catecol-O-metiltransferas, COMT, que se encuentra, entre otros, en el hígado. Por este ataque, los compuestos serán inactivados y, por tanto, las sustancias de este tipo tienen escasa duración. Los compuestos con los dos grupos hidroxilo en posición 3,5 del anillo bencénico, sin embargo, no son atacados por el COMT. Se conocen relativamente pocos compuestos de este tipo últimamente mencionado, cuyos compuestos pueden resumirse por la fórmula general I:

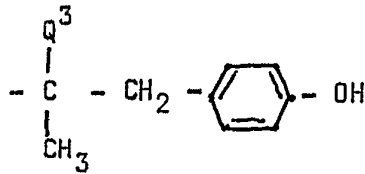
20



25

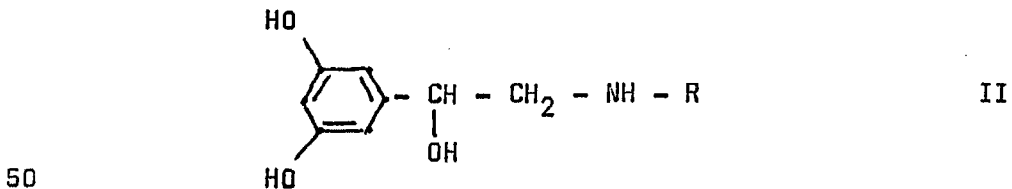
Un compuesto de la fórmula I en el cual Q¹ es hidrógeno y Q² es un grupo metilo se describe en la patente alemana Nº 865.315. Los compuestos de la fórmula I en que Q¹ es hidrógeno y Q² es un grupo 2-hexilo, 2-heptilo, 2-octilo o n-butilo se describen en la patente belga Nº 635.889; los compuestos en que Q¹ es hidrógeno y Q² es el grupo

30

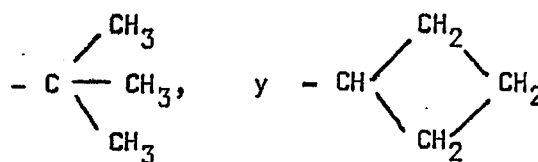


35 en que Q³ es hidrógeno o un grupo metilo, se describen en
 la solicitud de patente irlandesa Nº 1167/63 y los compues-
 tos en que Q¹ es hidrógeno o un grupo metilo y Q² es un gru-
 po isopropilo, se describen en la patente británica Nº. -
 920.623. Estos conocidos compuestos de la fórmula I, son com-
 puestos broncoespasmolíticamente activos de duración rela-
 40 tivamente larga, pero según se ha visto provocan un aumento
 en la frecuencia del corazón y este efecto reducirá nota-
 blemente el uso terapéutico de las sustancias.

45 De acuerdo con el presente invento, creamos nue-
 vos 1-(3',5'-dihidroxifenil)-2-alcoholaminoetanos de la fórmu-
 mula



en que R es un miembro de la clase consistente en



que tienen duración prolongada y que, sorprendentemente,



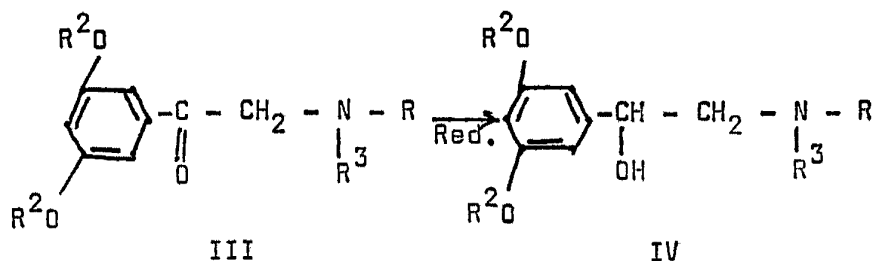
JUL. 1969

provocan sólo un debilísimo efecto sobre el corazón. Esto quiere decir que estas sustancias muestran diferente afinidad para los beta-receptores del corazón y de los músculos bronquiales, dependiendo, probablemente, del hecho de que los beta-receptores de estos dos órganos no son idénticos.

60

Estas ventajas se obtienen de acuerdo con el presente invento preparando compuestos de la mencionada fórmula II, y sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, por la reducción de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con el siguiente esquema:

65



70

después de lo cual R^2 y R^3 , si es necesario, se reemplazan por hidrógeno, en cuyas fórmulas R es un grupo del tipo antes mencionado, R^2 es hidrógeno o un grupo fácilmente reemplazable por hidrógeno, por ejemplo un grupo alcoholo o acilo con no más de 5 átomos de carbono o, un grupo aralcohílico mono- o bi-cíclico de no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftilmetilo, y R^3 es hidrógeno o un grupo aralcohílico mono- o bi-cíclico de no más de 11 átomos de carbono.

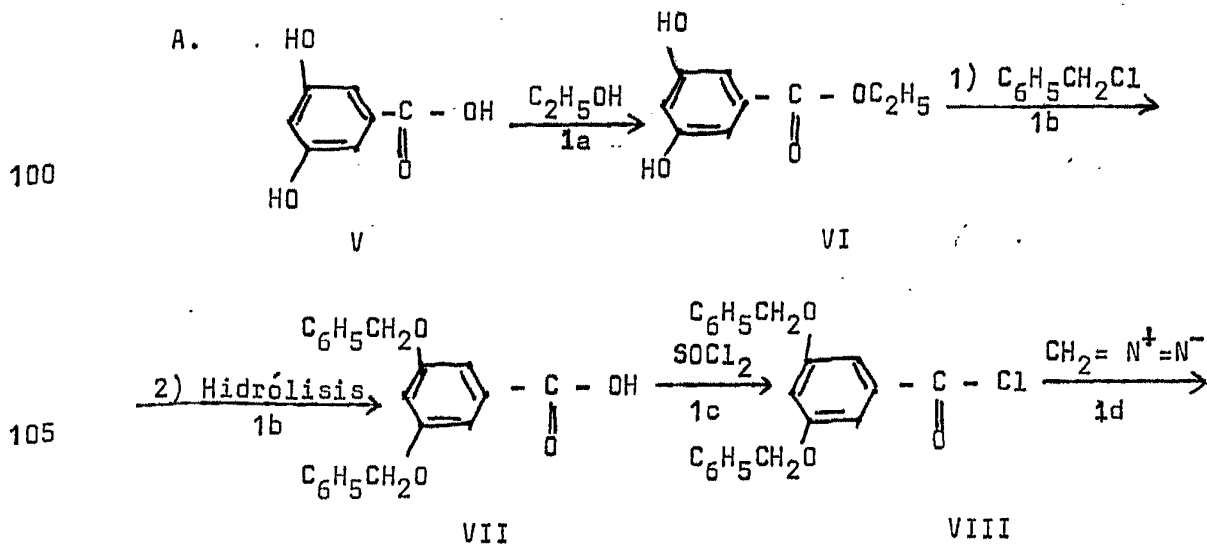
75



80 No siempre es necesario reemplazar el grupo protec-
tor R^2 por hidrógeno. Así, cuando R^2 es un grupo acilo, se
obtienen compuestos que, desde el punto de vista farmacoló-
gico, son tan potentes como los compuestos correspondientes
en que R^2 es hidrógeno.

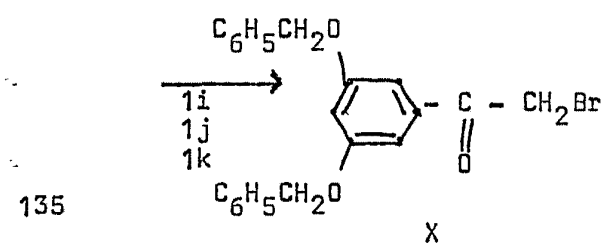
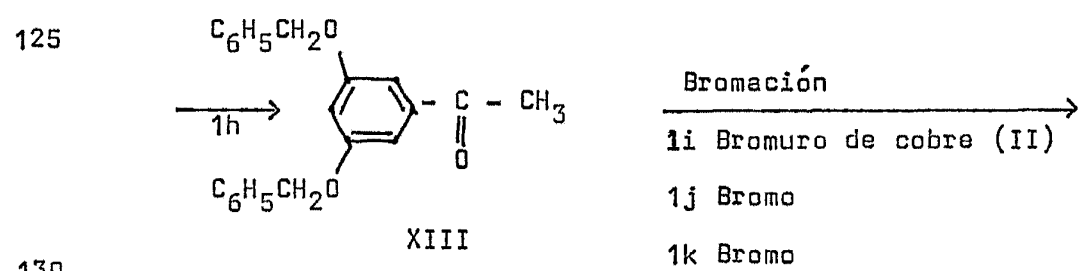
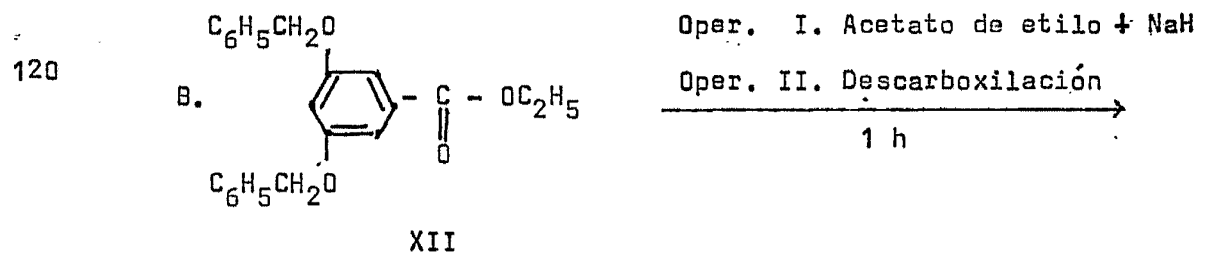
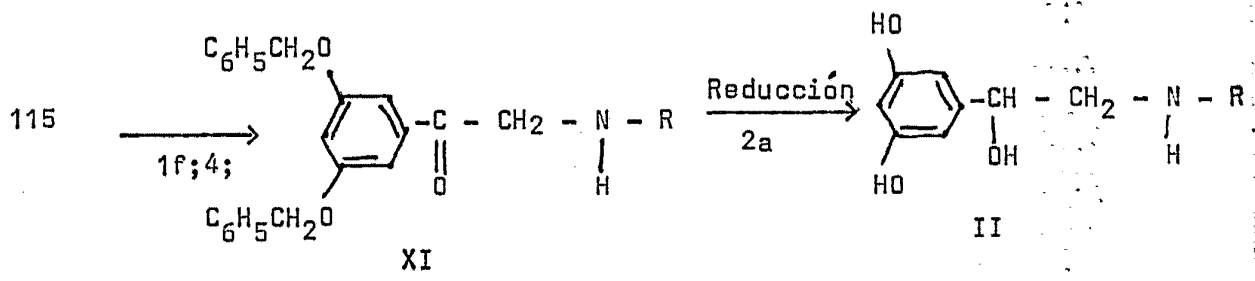
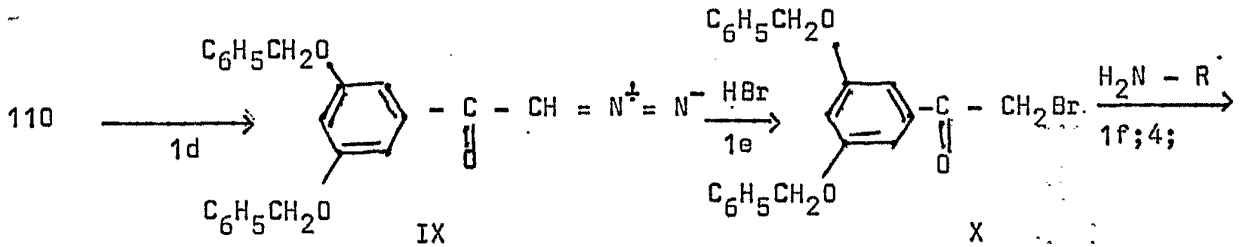
85 Se apreciará que los compuestos de acuerdo con el
invento existen en la forma de isómeros ópticamente activos,
que pueden ser aislados de cualquier modo en principio cono-
cido para la resolución de una amina y se entenderá que tal
forma de proceder quedará incluida dentro del ámbito del pre-
90 sente invento.

Los materiales de partida de la fórmula III pueden
obtenerse de cualquier modo deseado. Algunas de las posibles
formas de obtención se bosquejan en los esquemas de reacción
siguientes en que los números y letras situados debajo de las
95 flechas indican el ejemplo y la subsección en que se dan los
detalles.





APR 1969

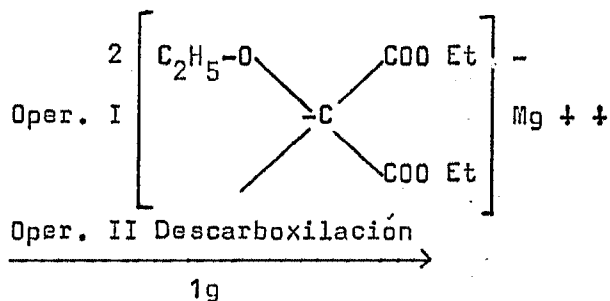
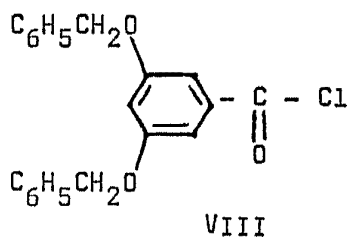




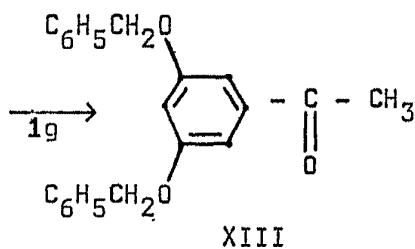
1969

Este compuesto se sigue tratando como se indica en A anteriormente.

140 C.

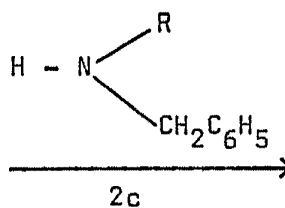
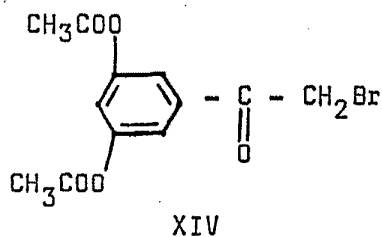


150

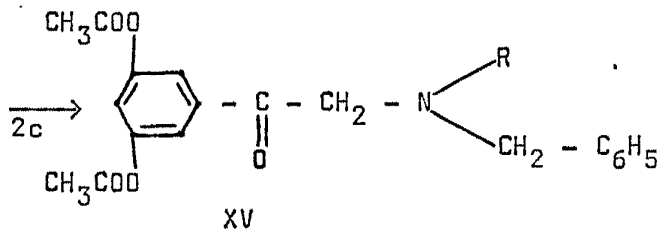


Este compuesto se sigue tratando como se indica en B anteriormente.

155 D.



160



Oper. I Reducción

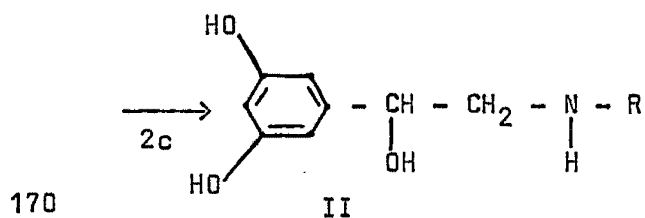
Oper. II Eliminación de grupos protectores.

2c

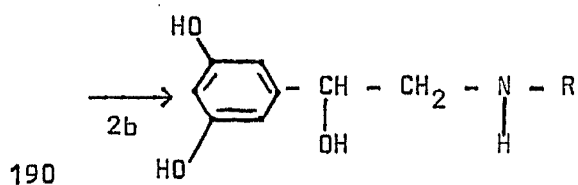
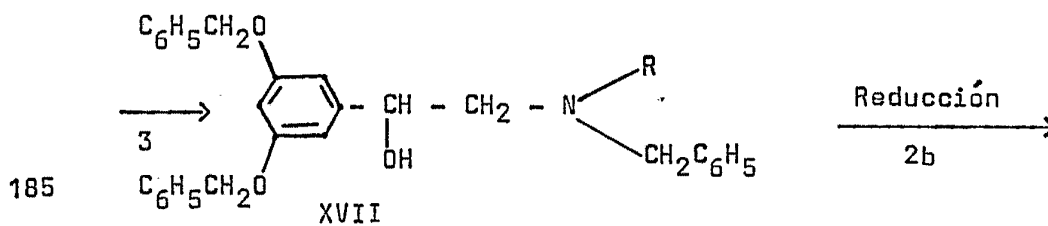
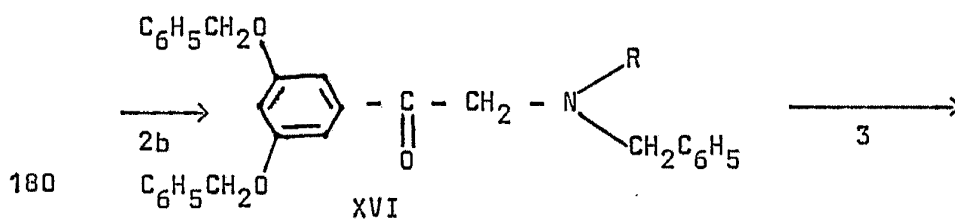
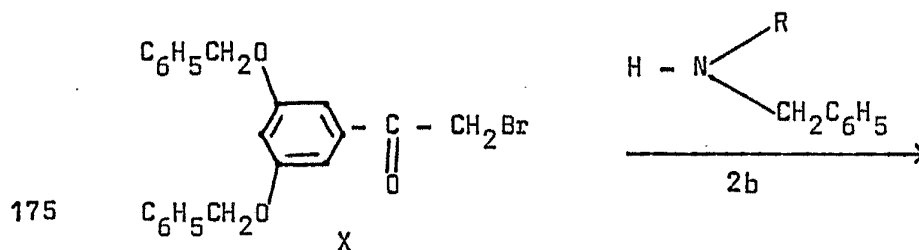
165



JUL. 1969



E.





UL. 1969

La reducción del compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo, por ejemplo

a) por reducción catalítica, por ejemplo, con níquel de Raney o con carbón paladiado, u óxido de platino, o

195 b) por reducción química, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, en cuyo caso R^2 es un grupo hidroxi-protector, o

c) por reducción química del grupo carbonilo, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, después de lo cual los grupos hidroxi-protectores R^2 y R^3 son separados por reducción catalítica, por ejemplo, con carbón paladiado o con óxido de platino.

Los nuevos 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholamino-
205 etanoles del presente invento son broncodilatadores muy buenos y tienen sólo un debilísimo efecto cardioacelerador. Así, tanto in vitro como in vivo, el compuesto 1-(3¹,5¹-dihidro-
xifenil)-2-(t-butilamino)-etanol ha demostrado ser un bronco-
dilatador más potente que el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(iso-
propilamino)-etanol y la duración del efecto es más prolonga-
210 da que la de este conocido agente y, cuando se ensayó sobre el corazón aislado del conejo, el efecto cardioacelerador fue sólo de 1/15 del compuesto de iso-propilamino. La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efecto bronco-
dilatador ha sido demostrada también en la preparación de la
215 aurícula del cobaya con latido espontáneo y la preparación de



L. 1969

la tráquea cortada en espiral cuando ambas preparaciones fueron añadidas al mismo baño. Cuando el compuesto de acuerdo con el presente invento fué lentamente infundido en la solución del baño, se obtuvo broncodilatación sin efecto alguno sobre la preparación del músculo cardíaco. El débil efecto cardioacelerador del compuesto de t-butilamino de acuerdo con el invento ha sido comprobado también en estudios circulatorios del compuesto en el gato anestesiado.

El debilitamiento del efecto cardioacelerador se obtiene así reemplazando un átomo de carbono de la cadena abierta secundaria con un grupo butilo terciario o un grupo ciclobutilo. Aunque el compuesto de la fórmula II que describimos específicamente en esta Memoria es uno en el cual el grupo R es t-butilo, aquellos compuestos en los cuales el grupo R es ciclobutilo están también incluidos dentro del alcance del invento. La característica esencial es que el átomo de carbono terciario o el grupo cicloalcohilo están enlazados directamente al átomo de nitrógeno.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden administrarse en la forma de sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Ácidos adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el fumárico, el cítrico, el tartárico, el maleico o el succínico.

El invento proporciona, además, composiciones



1969

farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo uno, al menos, de los compuestos de acuerdo con el invento en asociación con un excipiente farmacéutico. Tales composiciones pueden estar ideadas para administración oral, bronquial, rectal o parenteral.

Para producir preparaciones farmacéuticas en forma de unidades dosificadas para la aplicación oral conteniendo un compuesto del invento en la forma de la base libre, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ingrediente activo puede mezclarse con un vehículo sólido pulverizado, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, un almidón, como fécula de patata, fécula de maíz, almidón de trigo o amilopectina, un derivado de celulosa o gelatina, y puede incluir también lubricantes tales como estearato de magnesio o de calcio o una Carbowax (Ma Ra) u otras ceras de polietilenglicol y comprimirse para formar tabletas o núcleos de grajeas. Si se requieren grajeas, los núcleos pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o alternativamente con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes orgánicos. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos. Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas de forma de perla) consistentes en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o cápsulas cerradas simi-



UL. 1969

270 lares, la sustancia activa puede mezclarse con una Carbowax (M^a R^a). Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de la sustancia activa con excipientes pulverizados sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones (por ejemplo, fécula de patata, almidón de trigo o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina, y pueden incluir también estearato de magnesio o ácido esteárico. Las unidades dosificadas para aplicación rectal pueden estar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en 275 mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con una Carbowax (M^a R^a) u otras ceras de polietilenglicol. Cada unidad dosificada contiene, de preferencia, de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo.

280 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden tener la forma de jarabes, suspensiones o emulsiones, conteniendo, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a 20% en peso de sustancia activa y también, si se desea, coadyuvantes tales como agentes de estabilización, de suspensión, de 285 dispersión, de aromatización y/o de edulcoración.

Las preparaciones líquidas para administración rectal pueden tener la forma de soluciones acuosas que contienen desde aproximadamente 0,1% a 2% en peso de la sustancia activa y también, si se desea, agentes de estabilización y/o 290 sustancias tamponadoras.



UL. 1969

Para aplicación parenteral por inyección, el vehículo puede ser un líquido parenteralmente aceptable, por ejemplo agua exenta de pirógenos o una solución acuosa de polivinilpirrolidona, o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo aceite de cacahuete y, opcionalmente, agentes de estabilización y/o sustancias tamponadoras. Las unidades dosificadas de la solución pueden encerrarse ventajosamente en ampollas, conteniendo cada una, de preferencia, 0,05 a 5 mg del ingrediente activo.

Para administración a los bronquios, las composiciones tienen ventajosamente la forma de aerosoles o solución para instilaciones. La solución, ventajosamente, contiene de 0,1 a 10% en peso del ingrediente activo.

El presente invento se ilustra por los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

Preparación de 3,5-dibenciloxi-omega-(t-butilamino)-acetofenona, usada como material de partida.

a) 3,5-dihidroxibenzoato de etilo.

308 g de ácido alfa-resorcíclico se disolvieron en 1.000 ml de etanol absoluto y se añadieron 25 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción fué hervida a reflujo durante 20 horas. Se evaporó el etanol y el residuo se vertió en agua y se extrajo con éter. La fase etérica fué lavada con solución de bicarbonato sódico y agua y secada



UL. 1969

con sulfato de magnesio. Cuando se evaporó el éter, se obtuvo un residuo que cristalizó. El éster fué recrystalizado desde agua. P. de f. 128-130^a.

b) ácido 3,5-dibenciloxibenzoico.

320 En un matraz de dos litros equipado con agitador y condensador de reflujo, se introdujeron 221 g de 3,5-dihidroxibenzoato de etilo, 750 ml de etanol absoluto, 360 ml de cloruro de bencilo y 210 g de carbonato potásico. La mezcla de reacción fué hervida a reflujo, agitada durante 20 horas y filtrada en caliente. El etanol fué evaporado y al residuo se le añadieron agua e hidróxido sódico hasta reacción alcalina. La fase acuosa fué extraída con éter y la fase etérica fué secada con sulfato de magnesio. El éter fué evaporado y el cloruro de bencilo restante fué separado por destilación a presión reducida. El aceite que quedó fué calentado a reflujo durante 3 horas en baño maría con 150 g de hidróxido potásico en 750 ml de etanol y 50 ml de agua. El etanol fué evaporado y se añadieron 250 ml de agua. Al acidificar la solución con ácido clorhídrico 5N, cristalizó el ácido 3,5-dibenciloxibenzoico. Recrystalizado desde acetato de etilo, p. de f. 214-216^a.

335

c) cloruro de 3,5-dibenciloxibenzoílo.

340

167 g de ácido 3,5-dibenciloxibenzoico y 400 ml de cloruro de tionilo redestilado se calentaron a reflujo sobre baño de aceite durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo



fué expulsado por destilación a presión reducida y quedó una masa que cristalizó. Recristalizado desde éter de petróleo (p.eb. 60-85°), p. de f. 73-74°.

d) 3,5-dibenciloxi-diazo-acetofenona.

345 Se preparó diazometano de acuerdo con métodos co-
nódicos. 86 g de N-nitroso-p-toluenosulfometil-amida en éter
se añadieron lentamente a una solución de 24 g de hidróxido
potásico en 40 ml de agua y 100 ml de éter monoetílico de
diethylenglicol en 40 ml de éter. El matraz de reacción fué
350 calentado a 55-65° sobre baño de maría y el diazometano for-
mado fué destilado con éter dentro del receptor que contenía
71 g de cloruro de 3,5-dibenciloxi-benzoílo en 250 ml de -
éter absoluto a -25°. La mezcla de reacción fué dejada enfriar
lentamente a la temperatura ambiente. La solución en éter fué
355 usada directamente en la reacción siguiente.

e) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

A la solución en éter de la reacción anterior se
añadieron 300 ml de benceno y éter saturados con bromuro de
hidrógeno hasta que cesó el desarrollo de nitrógeno. Cuando
360 la solución se evaporó, el residuo cristalizó. Los cristales
eran solubles en xileno y pudieron precipitarse con éter de
petróleo (p.eb. 40-60°) y se lavaron con éter absoluto. P. de
f. 82-84°. De modo similar se preparó la 3,5-dibenciloxi-ome-
ga-cloroacetofenona.

365 f) 3,5-dibenciloxi-omega-(t-butilamino)-acetofenona.



JUL. 1969

370 1,5 g de t-butilamina y 85 ml de etanol absoluto se dispusieron en un matraz de 250 ml provisto de condensador de reflujo y la mezcla fué calentada a reflujo. La reacción se llevó a cabo bajo nitrógeno. A temperatura de reflujo, se añadieron 4,1 g de 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona en 15 ml de benceno. La mezcla fué calentada a reflujo durante 20 horas y, después de evaporar, quedó un aceite amarillo. Este aceite se agitó con éter absoluto y se formaron 375 cristales blancos de bromhidrato de t-butilamina. Los cristales fueron separados por filtración y lavados con éter. A las fases etéricas combinadas se les añadió ácido bromhídrico al 10% y se formó un precipitado blanco. Este precipitado fué separado por filtración y lavado a fondo con agua y éter. Recristalizado desde etanol, p. de f. 196-1982.

380 Las operaciones d) y e) pueden sustituirse por las siguientes:

g) 3,5-dibenciloxiacetofenona.

385 70 g de cloruro de 3,5-dibenciloxi-benzoílo en benceno seco se añadieron lentamente a una solución de dietil etoxi-malonato de magnesio preparado de manera conocida. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante la noche y, después de enfriar, se añadieron a la mezcla 300 ml de benceno y 200 ml de ácido sulfúrico 5N para hidrolizarla. La 390 fase bencénica fué lavada tres veces con agua y secada con sulfato de magnesio. El benceno fué evaporado y el exceso de



JUL. 1969

malonato de dietilo se expulsó por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadieron 400 ml de dioxano, 80 ml de agua y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción fué calentada durante 24 horas sobre baño de aceite a 130°. Después de evaporar, quedó un aceite pardo, que cristalizó al reposar. Recristalizado desde etanol, p. de f. 60-61°.

395

h) 3,5-dibenciloxi-acetofenona.

5,0 g de suspensión de hidruro sódico al 50% y unos pocos ml de benceno se introdujeron en un matraz de 500 ml de tres bocas, equipado con agitador, condensador de reflujo y embudo de goteo. Se añadieron 18,1 g de 3,5-dibenciloxibenzoato de etilo en 150 ml de benceno seco. La mezcla de reacción fué agitada y calentada sobre baño de aceite (90-100°), y se añadieron lentamente 4,5 g de acetato de etilo en 25 ml de benceno seco y luego se calentó y agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción fué enfriada y se añadieron unos pocos ml de etanol y el conjunto se vertió en 150 ml de solución al 50% de ácido acético. La fase acuosa ácida fué extraída con éter. La fase etérica fué lavada con agua, solución de bicarbonato sódico y agua, y secada luego con sulfato de magnesio. Después de evaporar, se obtuvo un aceite. Este aceite fué tratado con 80 ml de dioxano, 16 ml de agua y 8 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla fué calentada sobre baño de aceite a 130-140° durante 15 horas.

400

405

410

415



1969

Después de evaporar, se añadió éter y la fase etérica se lavó con agua, solución de hidróxido sódico 2N y agua. La fase etérica fué luego evaporada y el residuo fué disuelto en etanol caliente y se añadieron 200 ml de solución de hidróxido
420 . sódico 1N. La mezcla fué calentada a reflujo durante 5 horas para hidrolizar el 3,5-dibenciloxibenzoato de etilo restante. Se evaporó el etanol y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase etérica fué lavada con agua, secada con sulfato de magnesio y evaporada. El aceite residual cristalizó desde
425 éter de petróleo (p. eb. 80-110°), p. de f. 61,5-62,0°.

i) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

11,2 g de bromuro de cobre (II) se dispusieron en un matraz de 3 bocas provisto de agitador y condensador de reflujo. Se añadieron 25 ml de acetato de etilo y la mezcla
430 fué calentada a reflujo con agitación. Se añadieron 10 g de 3,5-dibenciloxiacetofenona en 30 ml de cloroformo caliente y se continuó el calentamiento a reflujo hasta que el color verde negruzco cambió a pardo claro. El bromuro de cobre (I) formado se separó por filtración, y después de evaporación
435 del filtrado, se obtuvo un aceite pardo que cristalizó rápidamente. Recristalizado desde etanol, p. de f. 82-84°. Alternativamente, esta operación i) puede reemplazarse por la j) o la k).

j) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

440 En un matraz de 250 ml de tres bocas, equipado con



agitador y condensador de reflujo y embudo de goteo, se introdujeron 5,0 g de 3,5-dibenciloxiacetofenona en 90 ml de cloroformo. Luego, se añadieron a la solución 15 gotas de ácido acético glacial saturado a 0° con bromuro de hidrógeno. Se añadieron 4 ml de una solución preparada con 2,4 g de bromo y 25 ml de cloroformo. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo y enfriada luego rápidamente a 0°. La solución de bromo restante fué añadida lentamente con agitación y enfriamiento, y luego se agitó durante otra hora a temperatura ambiente y, finalmente, se calentó media hora a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se introdujo nitrógeno para eliminar el bromuro de hidrógeno restante. Se añadió éter de petróleo (p.eb. 60-85°) y la mezcla de reacción fué lavada con solución fría de bicarbonato sódico y agua saturada con cloruro de sodio. La fase orgánica fué secada con sulfato de magnesio y evaporada. El aceite residual cristalizó al reposar. Recristalizado desde etanol, p. de f. 82-84°.

k) 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona.

20,0 g de 3,5-dibenciloxiacetofenona se disolvieron en 460 ml de éter seco y se enfriaron a 0°. Se añadieron lentamente 9,7 g de bromo disueltos en 30 ml de cloroformo seco, exento de etanol. Durante la adición, la temperatura se mantuvo a 0°. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir luego a la ambiente y se mantuvo a este valor durante



JUL. 1969

2,5 horas con agitación. El éter fué entonces evaporado a temperatura ambiente y se obtuvo un aceite que cristalizó rápidamente. El producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 1 j).

470 Ejemplo 2

Preparación de 1-(3,5'-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol y sus sales.

a) 2,4 g de bromhidrato de 3,5-dibenciloxi-omega-(t-butilamino)-acetofenona en 200 ml de ácido acético glacial se hidrogenaron en presencia de 0,3 g de carbón paladiado al 10% a temperatura ambiente y presión normal. Se añadió etanol para disolver el producto de reacción precipitado. El catalizador fué separado por filtración y el residuo fué evaporado a sequedad, se añadieron 50 ml de etanol absoluto y la solución fué hidrogenada en presencia de 0,3 g de carbón paladiado al 10% a 35 \pm y 5 atm. El catalizador fué separado por filtración y el residuo fué evaporado a sequedad. Recristalizado desde ácido acético glacial/cloroformo, p. de f. 93-97 \pm para el monohidrato. El compuesto no hidratado tiene el p. de f. 205-206 \pm (desc.).

b) a una solución de 32 g de bencil-t-butilamina en 300 ml de etanol absoluto a temperatura de reflujo se la añadieron 32 g de 3,5-dibenciloxi-omega-bromoacetofenona en 100 ml de benceno seco. La mezcla fué calentada a reflujo durante 20 horas y luego fué evaporada. Cuando se añadió éter absoluto



el residuo, precipitó el bromhidrato de bencil-t-butilamina. El compuesto precipitado fué separado por filtración y al filtrado se le añadió un exceso de ácido sulfúrico 2N. Al hacer esta adición, precipitó el sulfato hidrogenado (o bisulfato) de 3,5-dibenciloxi-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona. Recristalizado desde acetona/éter. Cuando el producto cristaliza con disolventes orgánicos diferentes, el p. de f. variará con el tipo y cantidad de disolvente de los cristales, pero el producto puede usarse directamente para la hidrogenación.

15 g de sulfato hidrogenado de 3,5-dibenciloxi-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona en 200 ml de ácido acético glacial se hidrogenaron en un aparato de reacción a presión de Parr en presencia de 1,5 g de carbón paladiado al 10% a 50°C y 5 atm. El tiempo de reacción fué de 5 horas. El catalizador fué separado por filtración, el filtrado fué evaporado a sequedad y se obtuvo el sulfato hidrogenado de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. Este compuesto es higroscópico, pero puede transformarse en el sulfato no higroscópico del modo siguiente:

El sulfato hidrogenado fué disuelto en agua y se ajustó el pH de la solución a 5,6 (medidor de pH) con solución de hidróxido sódico 0,1N. La solución acuosa fué evaporada a sequedad y el residuo se secó con etanol absoluto/benceno y una vez más se evaporó a sequedad. La mezcla de cris-



44. 1308

tales restante fué extraída en un aparato de extracción de Soxhlet con metanol absoluto. Desde la fase metanólica, cristalizó el sulfato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. P. de f. 246-248^o.

520 El sulfato puede prepararse también en la forma siguiente: Después de la hidrogenación con carbón paladiado en ácido acético glacial, el catalizador fué separado por filtración. A temperatura elevada, se añadió la cantidad teórica de acetato sódico anhidro, la solución fué agitada durante 5 minutos, momento en que precipitó el sulfato sódico y se separó luego por filtración de la solución caliente. Desde el filtrado se aisló el sulfato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol.

530 c) A 6,3 g de 3,5-diacetoxi-omega-bromoacetofenona disueltos en 100 ml de benceno seco se añadieron 7,0 g de bencil-t-butilamina en 50 ml de benceno seco. La mezcla fué calentada a reflujo durante 3 horas y luego evaporada. Cuando se añadió éter absoluto al residuo, precipitó el bromhidrato de bencil-t-butilamina y se separó por filtración. La fase etérica fué tratada con bromuro de hidrógeno en éter hasta que la solución se volvió ligeramente ácida.

540 La mezcla de sal precipitada fué tratada con agua a fin de disolver el bromhidrato de bencil-t-butilamina. Los cristales fueron separados por filtración, lavados con agua y recristalizados disolviéndolos en etanol y precipitando con



JUL. 1969

éter absoluto. El bromhidrato de (3,5-diacetoxi)-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona tiene un p. de f. de 171-173°.

1,1 g de esta sal se disolvieron en etanol absoluto caliente y se añadieron 0,1 g de carbón paladiado al 10%.

545 La solución fué hidrogenada entonces a 50° y 5 atm durante la noche. El catalizador fué separado por filtración y se redujo el volumen de la solución por evaporación. El bromhidrato de 1-(3¹,5¹-diacetoxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol con un mol de agua de cristalización precipitó al añadir éter. 550 P. de f. 108-111°. Los grupos acetilo protectores pueden eliminarse hirviendo el bromhidrato de 1-(3¹,5¹-diacetoxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol con ácido bromhídrico al 1% durante 3 horas. Después de evaporar y secar, el producto se recristalizó como se ha descrito en 2a).

555 Ejemplo 3

Preparación de 1-(3¹,5¹-dibenciloxifenil)-2-(bencil-t-butilamino)-etanol.

A 18,3 g de 3¹,5¹-dibenciloxi-omega-(bencil-t-butilamino)-acetofenona en etanol se añadieron 2 g de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche. Se añadió algo de metanol y se evaporó la solución. 560 Al residuo se le añadió agua y solución de hidróxido sódico 2N y la fase acuosa fué extraída con éter. La fase etérica fué secada con sulfato de magnesio. El éter fué evaporado y 565 se obtuvo un aceite, que cristalizó al reposar. P. de f. 78-79°.



1969

570 El producto recristalizado puede ser convertido de una manera conocida a una sal adecuada de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol. Los grupos bencil protectores pueden ser removidos por hidrogenación catalítica. (Para condiciones experimentales, véase Ejemplo 2c).

Ejemplo 4 - Preparación del bromhidrato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol.

575 5,5 g de bencil-ciclobutil-amina se disolvieron en 100ml de etanol absoluto y se añadieron a esta solución 7,0 g de 3,5-dibenciloxi-omega-bromo acetofenona en 30 ml de benceno seco. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante la noche y luego se evaporó. Cuando se añadió éter absoluto al residuo, precipitó el bromhidrato de bencil-ciclobutil-amina y se separó por filtración. Al añadir ácido bromhídrico al 10%
580 al filtrado, precipitó el bromhidrato de 3,5-dibenciloxi-omega-(bencil-ciclobutil-amino)acetofenona. Recristalizado desde acetona/éter, p. de f. 85-88°.

585 4,2 g del producto recristalizado se disolvieron en etanol y se añadieron 0,5 g de carbón paladiado 10%. La hidrogenación se llevó a cabo en un aparato de reacción a presión de Parr a unos 50° y 5 atm. El tiempo de reacción fué de unas 15 horas. El catalizador fué separado por filtración y, al evaporar, cristalizó el producto. Recristalizado desde etanol/éter, el p. de f. del bromhidrato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-
590 2-(ciclobutilamino)-etanol es de 227-228°.



1969

Ejemplo 5 - Ensayos farmacológicos.

a) Efecto broncoespasmolítico.

El efecto broncoespasmolítico del 1-(3¹,5¹-dihidroxi-
fenil)-2-(t-butilamino)-etanol fué comparado con el de los com-
puestos conocidos adrenalina y 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-pro-
595 pilamino)-etanol sobre la tráquea cortada en espiral del cobaya
de acuerdo con un método descrito originalmente por Castillo
y Beer (J.Pharmacol.Exptl. Therap. 90 (1947), 104) y modifica-
do posteriormente por Constantine (J.Pharm.Pharmacol. 17 (1965)
600 384). En este ensayo, el compuesto del presente invento resultó
ser unas dos veces más activo que el compuesto de isopropilo y
aproximadamente la mitad de activo que la adrenalina.

Cuando se ensayó in vivo de acuerdo con Konzett y
Roessler, Arch. Exp. Path. Pharmac. 195 (1940) 71, el efecto
605 broncoespasmolítico después de administración i.v. fué también
doble que el del compuesto isopropilo.

Según se vió, la duración del efecto es más prolonga-
da que en el caso del conocido derivado de isopropilo (Fig. 1
DTE = 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol; DIE =
1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol.
610

Se obtuvieron resultados similares cuando se probaron,
los compuestos de ciclobutilid. El efecto broncoespasmolítico de,
por ejemplo, el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-
etanol, cuando se midió como se ha descrito, resultó ser de apro-
ximadamente 1,2 veces el del conocido compuesto de isopropilo y
615 unas 0,4 veces el de la adrenalina.



1969

b) Efecto sobre el corazón

La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efecto broncodilatador fué estudiada in vitro sobre la preparación de aurícula y la de tráquea procedentes del cobaya.

620 A fin de comparar el efecto sobre los músculos bronquiales y sobre el corazón en condiciones experimentales idénticas, tanto la aurícula de latido espontáneo como la tráquea cortada en espiral fueron dispuestas en el mismo baño en solución de Krebs. Ambas preparaciones fueron tomadas del mismo animal. El compuesto a ensayar fué infundido lentamente en la solución del baño. De este modo, la concentración del compuesto fué aumentada lentamente y resultó fácil observar sobre qué músculo el compuesto era más eficaz. Se usó la adrenalina como referencia. Este agente provoca broncodilatación y estimulación del músculo cardíaco en la misma gama de concentración. Se hizo la infusión durante 10 minutos. Después de lavar y recuperar, la solución de ensayo fué infundida del mismo modo que se ha descrito para la adrenalina y el efecto de este agente sobre las dos preparaciones pudo compararse fácilmente con el de la adrenalina.

635 En los dibujos adjuntos:

La fig. 1 ilustra la duración del efecto del DTE y el DIE contra broncoconstricción provocada por histamina (cobaya, 0,95 kg.). El efecto broncoesasmolítico fué determinado según el método de Konzett y Roessler.

640 La fig. 2 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y



JUL. 1969

el DTE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se tomaron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

645 La fig. 3 muestra el efecto de la adrenalina (ADR), noradrenalina (NA) e isoprenalina (IPR) sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se tomaron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

650 La fig. 4 muestra el efecto de la adrenalina (ADR) y del DIE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se obtuvieron por disección del mismo animal y se probaron en condiciones experimentales idénticas.

655 La fig. 5 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y del DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado del conejo.

La fig. 6 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR), del DIE y del DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado del conejo.

660 Como puede verse por la fig. 2, el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) resultó producir broncodilatación sin estimulación cardiaca. Para fines de comparación, se da en las figs. 3 y 4 el efecto de la noradrenalina (NA), de la isoprenalina (IPR) y del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE) sobre esta pre-

665



1969

fenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE).

T A B L A I

Toxicidad aguda en el ratón

	Compuesto	Admn.	LD ₅₀ mg/kg de ratón (base)	Número de animales.
695	DTE	i.v.	47	25
	"	s.c.	240	25
	"	oral	3200	20
	DIE	i.v.	80	25
700	"	s.c.	295	25
	"	oral	4800 ^{x)}	-

x) Según Engelhardt y col, Arzneimittelforschung 11, (1961)

521-525

705 Las mediciones de toxicidad sobre los compuestos de ciclobutilo del presente invento han sido también realizadas y muestran que estos compuestos, también en este aspecto, son comparables con los derivados de butilo terciario. La LD₅₀ (i.v.) para el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol en ratones es de 54 mg/kg de peso corporal.

710 Los compuestos del presente invento tienen una relación estimulación cardíaca/actividad broncoespasmolítica muy favorable. Esta inesperada propiedad los hace particularmente adecuados para el tratamiento de estados broncoespásticos, tales como el asma, y otras dolencias afines, que afectan al sistema respiratorio.

715



Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compuestos del presente invento pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 7 - Aerosol para inhalaciones.

720	Sustancia activa	1,00 g
	Miglyol (M _a R _a)	0,20 g
	Frigen (M _a R _a) 11/12/113/114 añ.	100,0 g

Ejemplo 8 - Tabletas

Cada tableta contiene:

725	Sustancia activa	20,0 mg
	Fécula de maíz	25,0 mg
	Lactosa	190,0 mg
	Gelatina	1,5 mg
	Talco	12,0 mg
730	Estearato de magnesio	1,5 mg
		<hr/>
		250,0 mg

Ejemplo 9 - Supositorios

Cada supositorio contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
735	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg
	Base de supositorios (Imhausen H) añd.	2.000,0 mg

Ejemplo 10 - Jarabe

	Sustancia activa	0,200 g
	Glucosa líquida	30,0 g
740	Sacarosa	50,0 g



U.L. 1969

	Acido ascórbico	0,1 g
	Pirosulfito sódico	0,01 g
	Edetato disódico	0,01 g
	Esencia de naranja	0,025g
745	Color certificado	0,015g
	Agua purificada añd.	100,0 g
	<u>Ejemplo 11 - Solución para inyecciones.</u>	
	Sustancia activa	0,500 mg
	Pirosulfito sódico	0,500 mg
750	Edetato disódico	0,100 mg
	Cloruro sódico	8,500 mg
	Agua estéril para inyecciones, añd.	1,00 mg
	<u>Ejemplo 12 - solución para inhalaciones.</u>	
	Sustancia activa	5,00 g
755	Pirosulfito sódico	0,10 g
	Acetato disódico	0,10 g
	Cloruro sódico	0,85 g
	Agua purificada, añd.	100,0 ml
	<u>Ejemplo 13 - Solución para administración rectal (ampollas</u>	
760	<u>rectales</u>	
	Sustancia activa	20,0 mg
	Pirosulfito sódico	1,5 mg
	Edetato disódico	0,3 mg
	Agua estéril, añd.	3,0 ml



NOV. 1969

765 Ejemplo 14 - Tabletas sublinguales

Cada tableta contiene:

Sustancia activa	5,0 mg
Lactosa	85,0 mg
Agar	5,0 mg
Talco	5,0 mg

770

100,0 mg

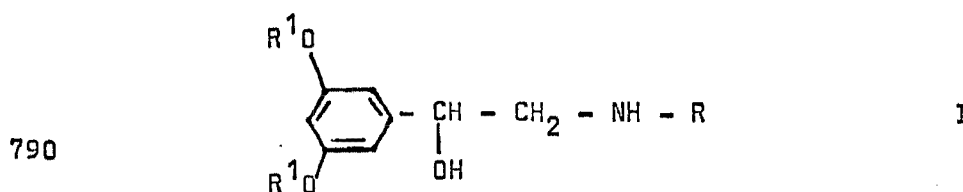
Ejemplo 15 - Gotas

775 Sustancia activa	2,00 g
Acido ascórbico	1,00 g
Pirosulfito sódico	0,10 g
Edetato disódico	0,10 g
Glucosa líquida	50,0 g
Alcohol absoluto	10,0 g
Agua purificada añad.	100,0 ml

780 Esta solicitud que corresponde a la depositada en Suecia el día 19 de Octubre de 1966, con el número 14182/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

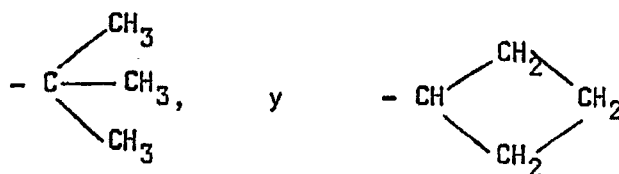
REIVINDICACIONES

785 1). Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula

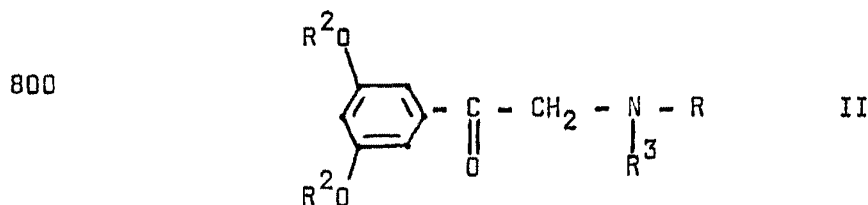




en que R es un miembro del grupo consistente en

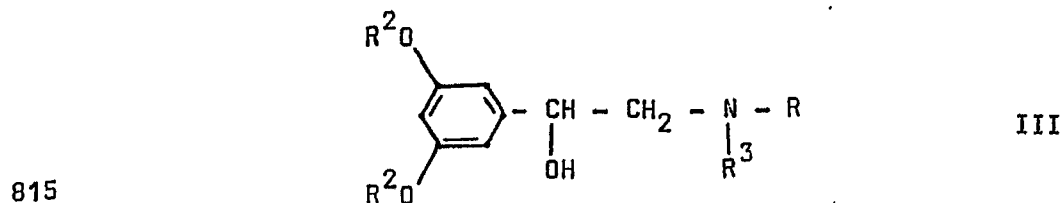


795 y R¹ es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y acilo alifático con desde 2 hasta 5 átomos de carbono, y de sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



805 donde R tiene el significado antes dado, R² es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alcohol con no más de 5 átomos de carbono, acilo con no más de 5 átomos de carbono, y alcohol mono- y bi-cíclico con no más de 11 átomos de carbono, y R³ es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alcohol mono- y bi-cíclicos con no más

810 de 11 átomos de carbono, se reduce con formación de un compuesto de la fórmula





JUL. 1969

en que R, R² y R³ tienen los significados antes citados, después de lo cual, si es necesario, R² es reemplazado por R¹ y R³ es reemplazado por hidrógeno.

820

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPÁSTICAS".

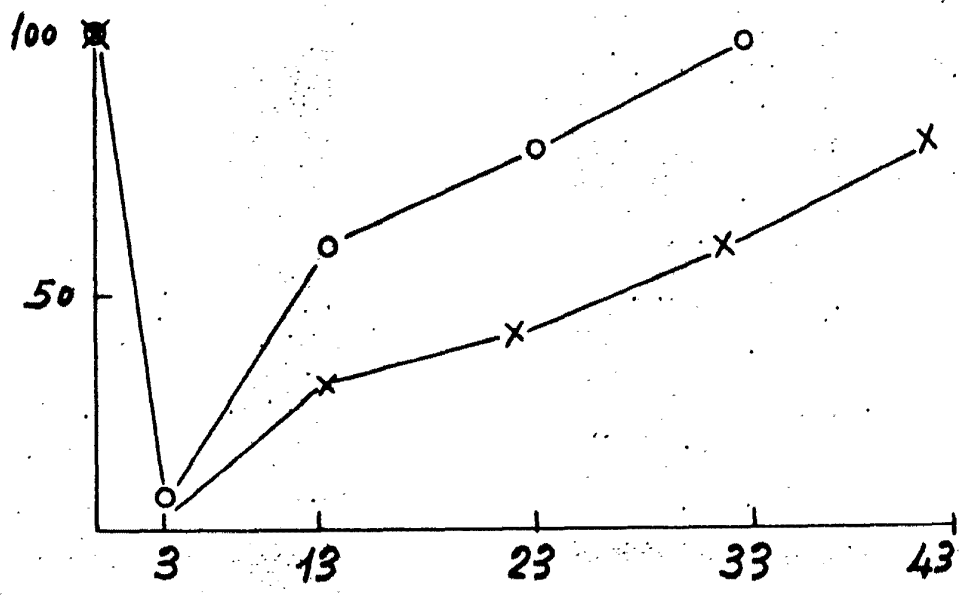
Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 14 de Diciembre de 1968



- 1 JU

FIG. 1



Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968

[Handwritten signature]

POOR
QUALITY

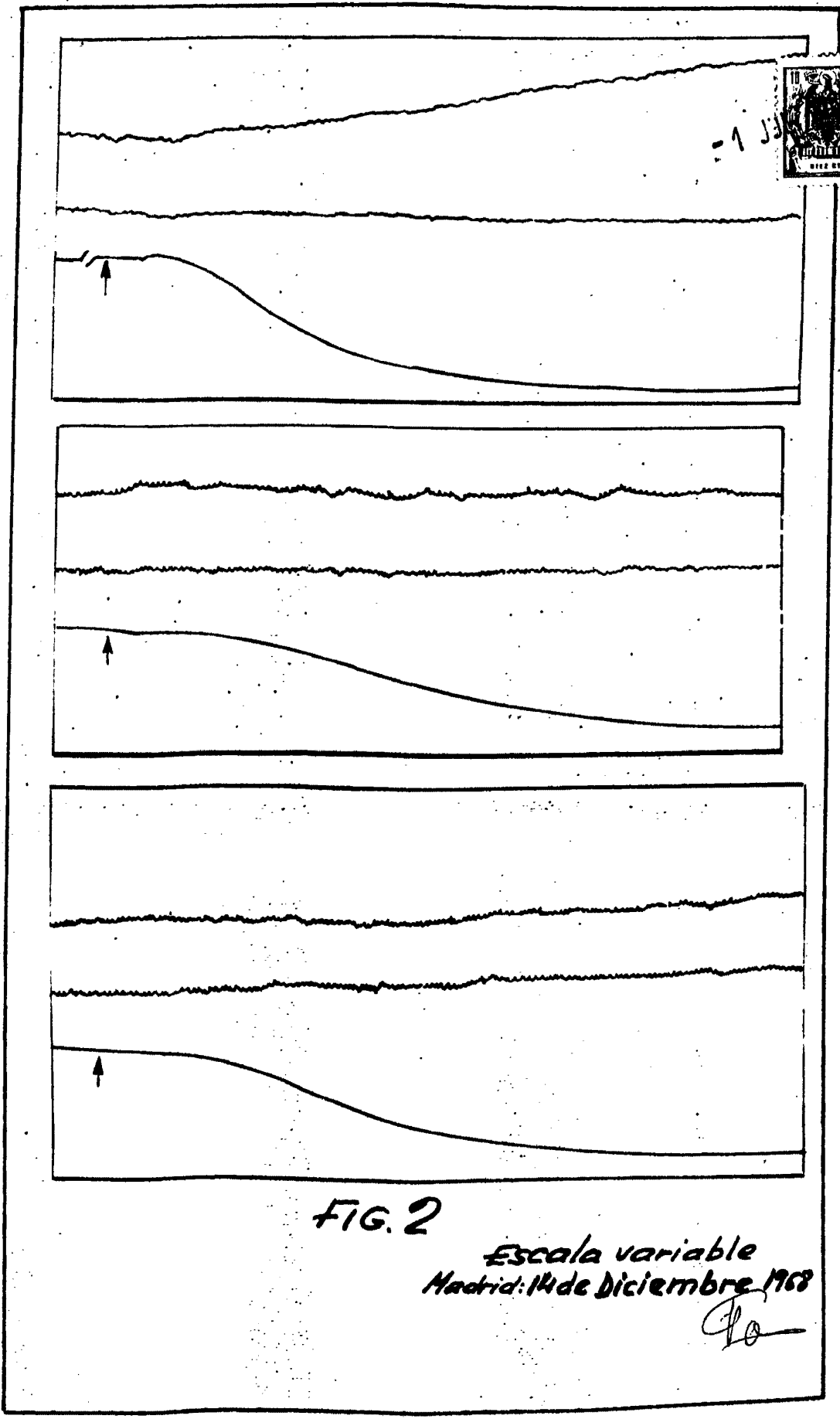


FIG. 2

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre 1968

[Handwritten signature]

POOR
QUALITY

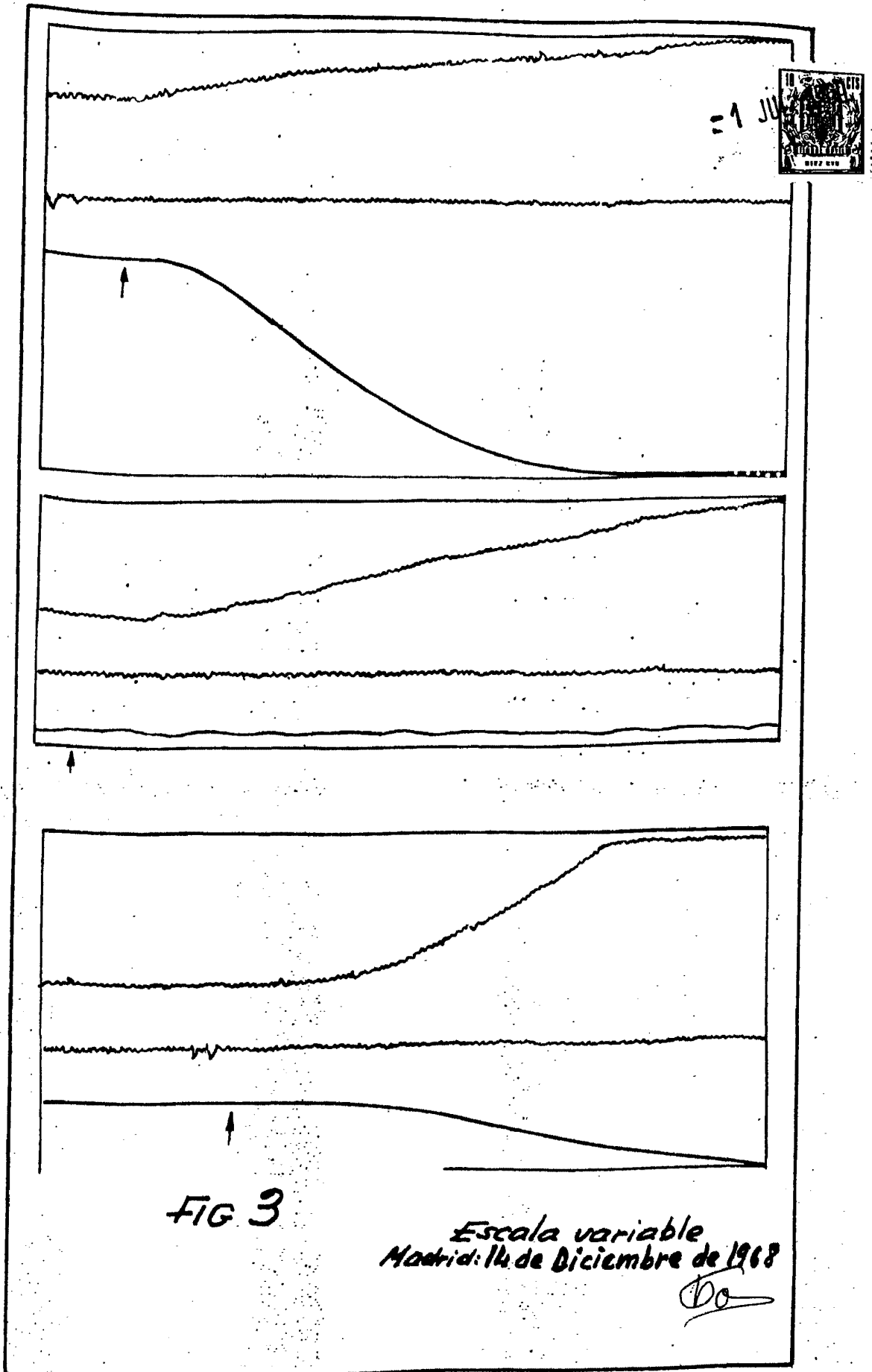


FIG 3

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968

[Signature]

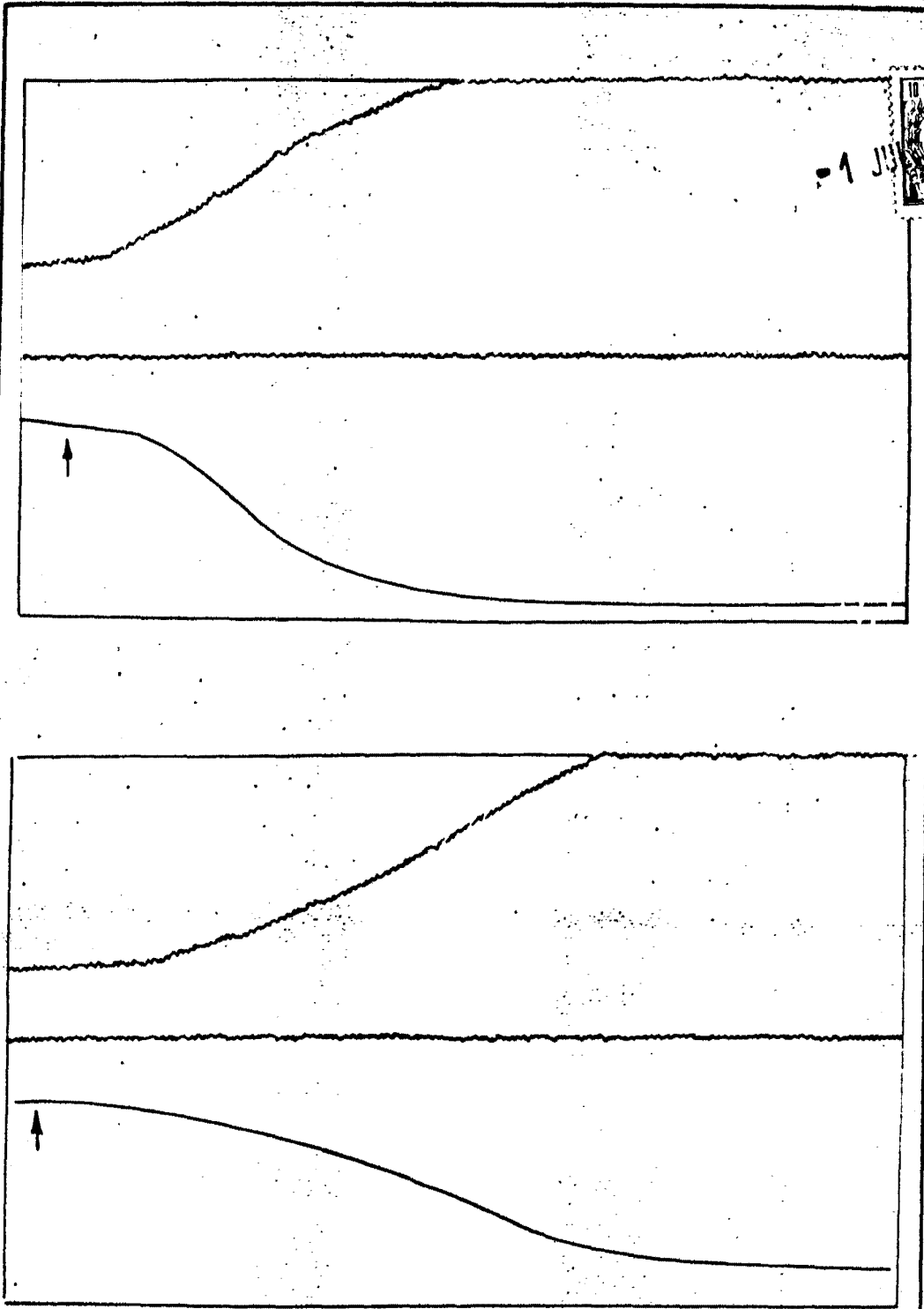


FIG. 4

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968.

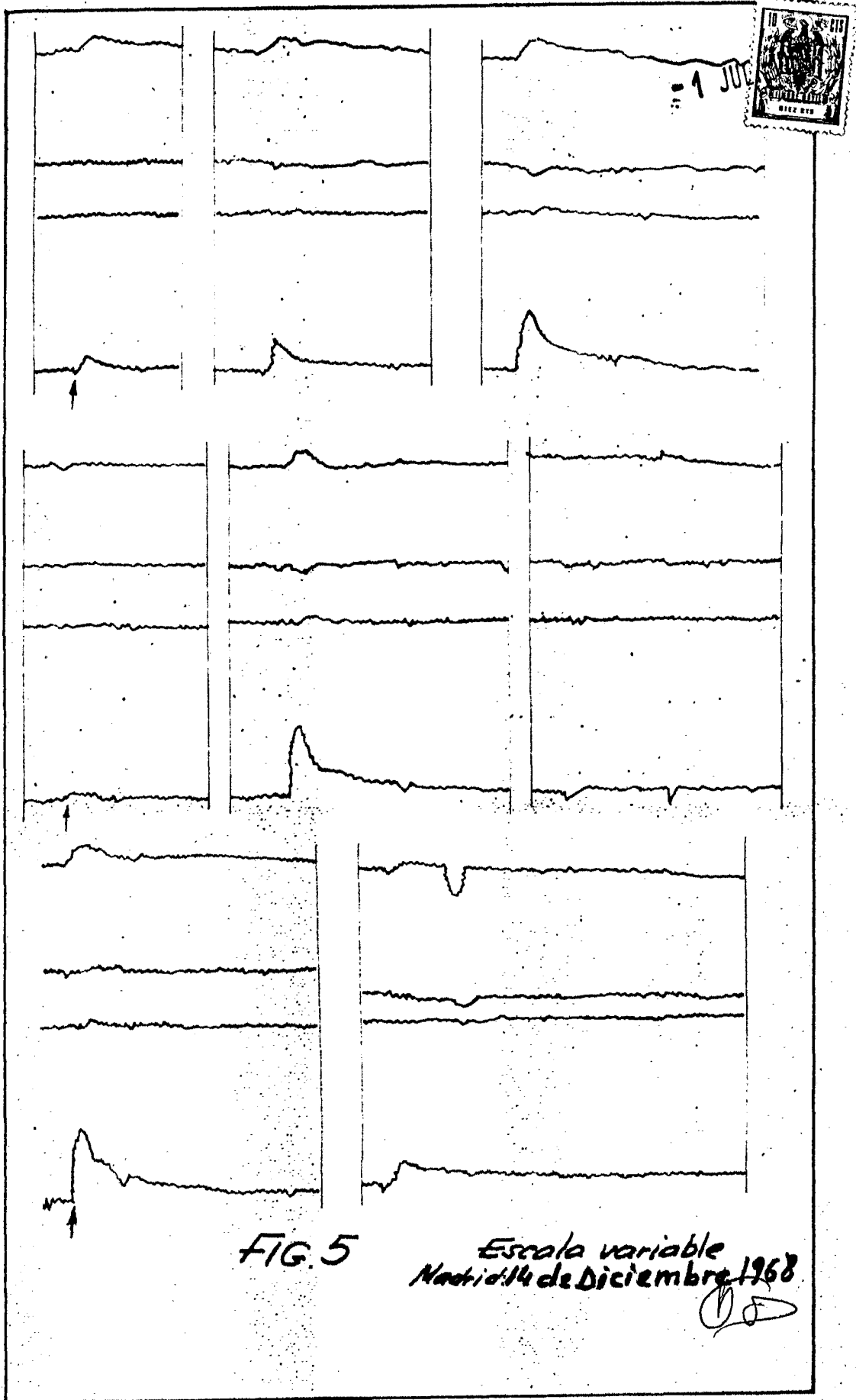


FIG. 5

Escala variable
Madrid 14 de Diciembre 1968
[Signature]

361430

6 hojas- hoja 6

DRA. UNDS FARMAGEUTISKA AKTIEBOLAG

21 JUL

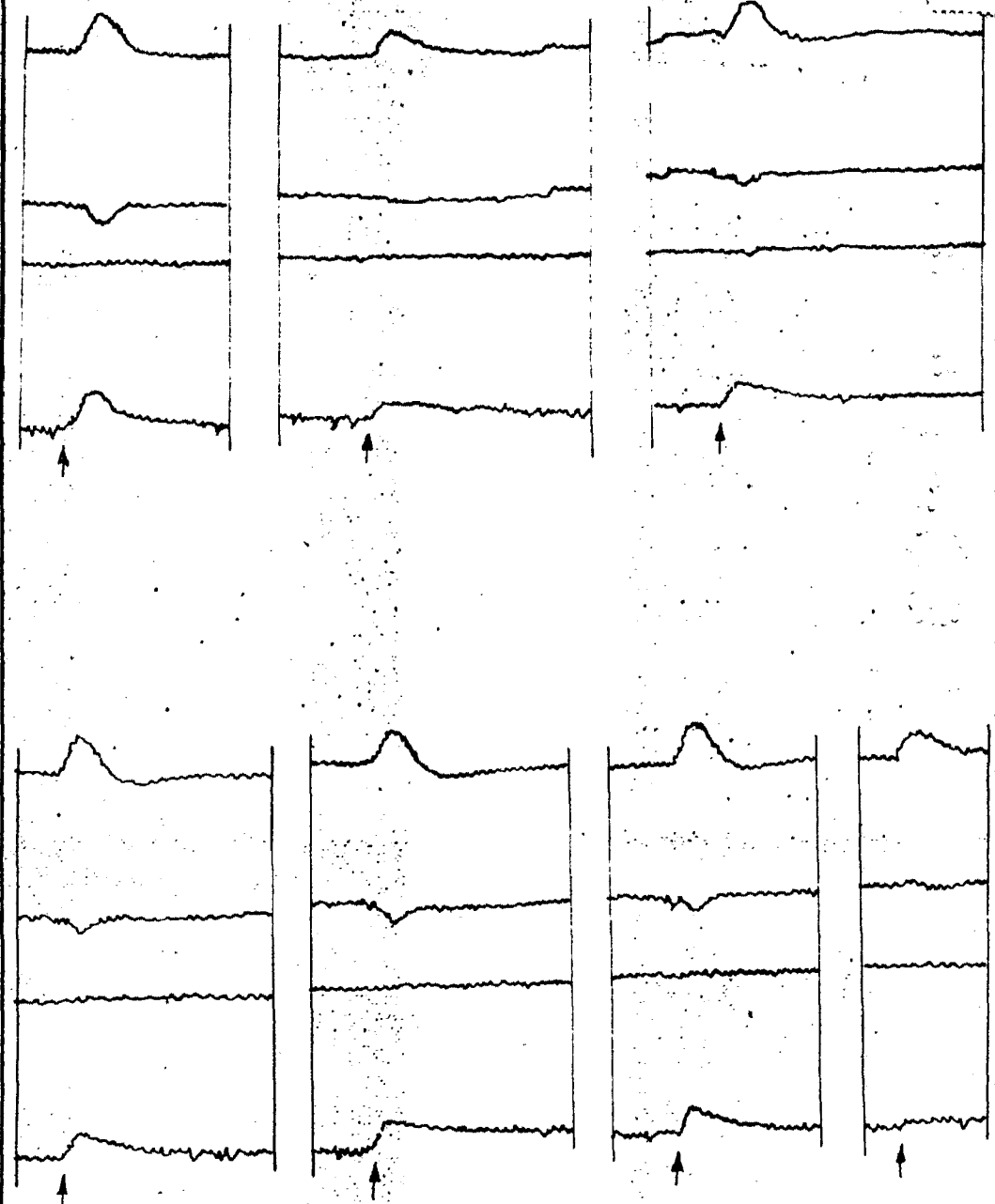


FIG. 6

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968

Bas

POOR
QUALITY